

Legionella pneumoni hos patienter, der er i behandling med infliximab

Reservelæge Hanne Vinter & ledende overlæge Henrik Ib Nielsen

Århus Universitetshospital, Aalborg Afsnit Syd, Infektionsmedicinsk Afdeling og
Aalborg Sygehus Syd – Infektionsmedicinsk Afdeling

Resume

Behandling med tumornekrotiserende faktorhæmmere er effektivt ved en række inflammatoriske tilstande, men alvorlige bivirkninger i form af infektioner med intracellulære mikroorganismer kan optræde. Vi beskriver to tilfælde af alvorlig legionella pneumoni hos patienter, der var i behandling med infliximab for henholdsvis morbus Crohn og psoriasis. Det konkluderes, at legionellainfektioner sandsynligvis er hyppigere ved immunosuppressiv terapi med tumornekrotiserende faktorhæmmere.

Medicinsk immunosuppressiv behandling har ofte en symptomhæmmende virkning ved inflammatoriske tilstande, og i alvorlige og terapieresistente tilfælde af disse sygdomme bliver nyere behandling med tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) inhibitorer i stigende grad anvendt. Imidlertid er der, som konsekvens af den kraftige immunhæmning, risiko for komplicerede infektioner ved disse behandlinger, hvoraf tuberkulose er den mest kendte [1]. Andre alvorlige infektioner med intracellulære bakterier er dog også en mulighed, men disse er dårligere belyst. Vi beskriver her to tilfælde af legionella pneumoni efter behandling med infliximab.

Sygehistorier

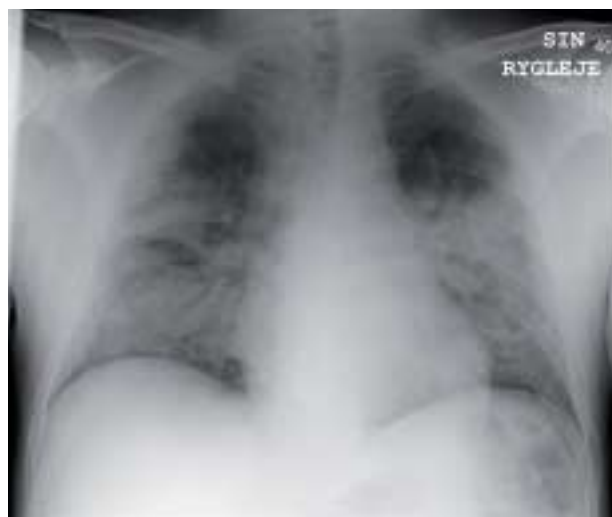
En 48-årig mand, der havde været i behandling med infliximab hver anden måned igennem de seneste tre år for svær psoriasis, indlagdes akut efter syv dage med feber, tør hoste, tiltagende åndenød, hovedpine, kvalme, ublodig diare og tiltagende cerebral konfusion. Computertomografi af cerebrum samt undersøgelse af spinalvæsken var normale. Røntgen af thorax påviste udbredte bilaterale infiltrater, arterieblodsundersøgelse viste hypoksi, og patienten blev startet i intravenøs behandling med penicillin og klarithromycin. Patienten blev efterhånden respiratorisk udtrættet og overflyttedes på anden indlæggelsesdag til en intensiv terapiafdeling til respiratorbehandling. Blodtryk var uden vækst. Da der endnu ikke var diagnostisk afklaring, tillagdes behandling med rifampicin og højdosis-trimetoprim/sulfametoxazole. På tredjedagen kom der positivt svar på urin-legionella-antigen samt positiv polymerasekædereaktion (PCR) for *Legionella pneumophila* i bronkialskyllvæske. Behandlingen fortsattes herefter

med klarithromycin og rifampicin gennem i alt 21 dage. Efter 12 dage var patienten på spontan respiration med normal ilt-saturation og aftagende infiltrater ifølge røntgen af thorax, hvorefter patienten hurtigt restituerede.

En 59-årig kvinde med kendt morbus Crohn var i behandling med infliximab igennem seks år. Patienten indlagdes akut efter tre dage med tiltagende åndenød og feber uden virkning af phenoxymethylpenicillin. Patienten var højfebril, takykard, hypotensiv, konfus og akut påvirket. Røntgen af thorax viste total sløring af højre lunge. Der startedes behandling med cefuroxim, gentamycin og metronidazol samt intensiv væsketerapi. Blodprøver viste tegn på dissemineret intravaskulær koagulation, og der var stærkt forhøjet C-reaktivt protein men normalt leukocytal. Patienten udviklede inden for timer svært cirkulatorisk og pulmonalt organsvigt og blev respiratorbehandlet. På grund af intraktabel hypoksi etableredes hjerte-lunge-maskine i et forsøg på ekstrakorporal oxygenering. Sufficent arteriel ilt-saturation opnåedes kun forbigående, og herefter indtrådte intraktabelt hjertestop. Post mortem kom der positivt svar på PCR for *Legionella pneumophila* i bronkialvæske.

Diskussion

Behandling med TNF- α -antagonister er indiceret ved en række rheumatologiske, dermatologiske og gastroenterologiske sygdomme. Over de seneste år er TNF- α -inhibitorterapi i stigende grad blevet anvendt i Danmark, hvor tre forskellige produkter: Infliximab, Eterncept og Adalimumab er godkendt.



Røntgen af thorax (med patienten liggende) med bilaterale infiltrater hos patient med legionellose.

Imidlertid er funktionen af TNF- α også central i immunforsvaret mod en række bakterier og svampe, hvor patogenesen indebærer intracellulær multiplikation, f.eks. mykobakterier, listeria, legionella, histoplasma, cryptococcus og coccidiomycose. En hæmning af TNF- α kan derfor tænkes at øge risikoen for netop disse infektioner. Vi beskriver her to tilfælde af svær legionellose, hvor der for begge patienter var symptomer på infektion i nogle dage forud for indlæggelsen, hvorved det kan antages, at infektionen har udviklet sig til et alvorligere forløb. Dette indskærper vigtigheden af information til patienter, der er i behandling med TNF- α inhibitorer om hurtig kontakt til den behandlende afdeling ved feber, og at læger ved den behandlende afdeling har skærpet opmærksomhed på opportunistiske infektioner. Behandling bør indeholde antibiotika med intracellulær virkning, f.eks. makrolid samt rifampicin eller quinolon.

Der anmeldes cirka 100 tilfælde af legionellose om året i Danmark, så påvisning på samme afdeling af to tilfælde inden for kort tid hos patienter, der var i behandling med infliximab, giver mistanke til øget risiko for denne infektion. Sammenhængen mellem behandling med TNF- α -antagonister og risikoen for infektion med *Legionella pneumophila* er kun beskrevet i sjældne tilfælde med enkelte kasuistiske meddelelser [2-4]. Der foreligger i den internationale litteratur en nyere fransk opgørelse, hvor den relative risiko for *Legionella pneumophila*-infektion hos patienter, der behandles med TNF- α -antagonister sammenholdt med baggrundsbefolkningen, angives til mellem 16,5 og 21 [5]. De to sygehistorier understreger den øgede risiko for *Legionella pneumophila* infektion hos patienter i anti-TNF- α -behandling.

Summary

Hanne Vinter & Henrik Ib Nielsen:

Legionella pneumonia in patients treated with infliximab

Ugeskr Læger 2009;171(4):247

Therapy with tumour necrosis factor- α inhibitors is widely used in various inflammatory disorders, but adverse events from severe infections with intracellular pathogens may occur. We describe two cases of severe pulmonary legionellosis in patients treated with infliximab for Crohn's disease and psoriasis, respectively. We conclude that legionella infections are probably more frequent in patients receiving immunosuppressive therapy with tumour necrosis factor- α inhibitors than in the background population.

Korrespondance: Henrik Ib Nielsen, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus Syd, DK-9000 Aalborg. E-mail: henrik.nielsen@rn.dk

Antaget: 27. juni 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Retningslinjer for undersøgelse for latent og aktiv tuberkulose forud for behandling med TNF- α hæmmere. Arbejdsgruppe af dansk lungemedicinsk, reumatologisk, infektionsmedicinsk, gastroenterologisk og dermatologisk sel-

- skab, 2006. www.dsinfm.dk/udgivelser (12. august 2008).
2. Wondergem MJ, Voskuyl AE, Agtmael MAV. A case of legionellosis during treatment with a TNF α antagonist. Scand J Infect Dis 2004;36:310-1.
3. Gobbi FL, Benucci M, Rosso AD. Pneumonitis caused by Legionella pneumoniae in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α therapy (infliximab). J Clin Rheumatol 2005;11:119-20.
4. Eisendle K, Fritsch P. Fatal fulminant legionnaires' disease in a patient with severe erythrodermic psoriasis treated with infliximab after long-term steroid therapy. Br J Dermatol 2005;152:565-6.
5. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists. Clin Infect Dis 2006;43:e95-100.